

*На правах рукописи*

**ВАСЕНЁВА  
Юлия Олеговна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ**

**3.1.21. Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Научный руководитель**

Доктор медицинских наук, профессор

**Вахлова Ирина Вениаминовна**

### **Официальные оппоненты:**

**Лошкова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кузнецова Алла Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Ведущая организация**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» февраля 2026 г. в «10-00» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_ 20\_\_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Муковисцидоз является одним из распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний [Donos M., 2025 г.; Miller A., 2020 г.; Myer H., 2023 г.; Polgreen P., 2022 г.]. Открытие гена *CFTR* в конце 1980-х годов привело к росту числа фундаментальных исследований, которые углубили понимание патофизиологии и взаимоотношений генотипа и фенотипа у пациентов с муковисцидозом [Кондратьева Е., 2022 г.; Chang E., 2015 г.; Raynal C., 2020]. Значимому прогрессу в лечении муковисцидоза способствовало открытие малых молекул, способных оказывать влияние на патологический белок *CFTR* [Bell S., 2020 г.; Heneghan M., 2023 г.; Mall M., 2015 г.]. Фармакологическое модулирование транспорта ионов стало возможным с внедрением в практику корректоров и потенциаторов белка *CFTR* [Elborn J., 2018 г.]. Разработка *CFTR*-модуляторов сделала генотипирование *CFTR* критически важным для оптимизации терапии [Ковальская В., 2022 г.].

В последнее десятилетие у медицинского сообщества появилась возможность осуществлять персонализированный подбор лекарственной терапии детям с муковисцидозом. В то же время применение таргетной терапии *CFTR*-модуляторами влечет за собой ряд вопросов, касающихся эффективности данного вида лечения. В связи с этим важными являются исследования, направленные на поиск диагностических и прогностических маркеров – лабораторных, клинических, которые позволят оценить не только эффективность, но и прогностическую ценность применения таргетной терапии для жизни пациентов с муковисцидозом. Решение этих вопросов определило цель данного исследования.

### Цель исследования

Оценить клиническую и прогностическую эффективность проведения терапии *CFTR*-модуляторами у детей с муковисцидозом.

## **Задачи исследования**

1. Провести клинико-анамнестический анализ состояния здоровья и представить молекулярно-генетическую характеристику детей с муковисцидозом.
2. Исследовать функцию внешнего дыхания, состояние микробной контаминации дыхательных путей, показатели функционирования органов гепато-билиарной системы и поджелудочной железы у детей с муковисцидозом, получавших и не получавших терапию CFTR-модуляторами.
3. Провести сравнительную оценку клинической эффективности применения CFTR-модуляторов ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор и ивакафтор+лумакафтор у детей с муковисцидозом.
4. Установить роль сывороточного гликопротеина СА 19-9 как потенциального неинвазивного биомаркера прогрессирующего фиброза при муковисцидозе у детей.
5. Разработать способ прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом, получающих терапию CFTR-модуляторами.

## **Степень разработанности темы**

В актуальной литературе представлены данные о положительном влиянии применения CFTR-модуляторов на нутритивный статус пациентов с муковисцидозом, показатели функции внешнего дыхания, частоту бронхолегочных обострений, потребности в проведении парентеральной АБТ [Кондратьева Е., 2023 г.; Vongthilath R., 2019 г.]. На сегодняшний день не получено однозначных результатов при оценке эффективности терапии пациентов-гомозигот *F508del*. Сохраняется необходимость в получении сведений о взаимосвязи между изменением бактериального разнообразия, кратностью проведения курсов АБТ, снижением функции лёгких и применением CFTR-модуляторов [Davies J., 2018 г.; Hisert K., 2017 г.; Migliorisi G., 2022 г.; Yi B., 2021 г.]. На сегодняшний день вопрос пневмофиброза у детей с муковисцидозом изучен недостаточно, требуется дополнение научных

данных, описывающих возможности использования неинвазивных диагностических маркеров для оценки эпителиального повреждения легочной ткани у детей [Щепихин Е.И., 2024 г.].

### **Научная новизна**

Впервые в одном из регионов РФ определена аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR у детей с муковисцидозом, выявлена высокая частота патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы) – 66,6% случаев, определена высокая частота редких генетических вариантов – 76,7% случаев.

Доказана клиническая эффективность терапии CFTR модуляторами в снижении числа обострений бронхолегочного процесса, требующих госпитализации и назначения парентеральной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом ( $OP=2,09$  [0,99–4,40]–11,0 [1,54–78,39]).

Определена высокая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в нормализации сниженных показателей ФВД: ОФВ<sub>1</sub> ( $OP=1,667$  [0,965–2,878]), ФЖЕЛ ( $OP=1,818$  [0,984–3,359]), бронхиальной обструкции умеренной степени ( $OP=4,167$  [0,886–19,593]). Выявлена значимо более выраженная эффективность терапии ивакафтор+лумакафтор в нормализации показателей функционирования органов пищеварения: на фоне «двойной» терапии риск гиперфосфатаземии снижался в 5 раз ( $OP=5,33$  [1,79–15,85]), гиперамилаземии в 9 раз ( $OP=9,0$  [1,23–65,41]).

Установлена значимо более высокая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с использованием ивакафтор+лумакафтор в уменьшении частоты встречаемости низких показателей ФВД – ОФВ<sub>1</sub> ( $AP, \% = 33,78-56,98$ ), ФЖЕЛ ( $AP, \% = 42,18-45,04$ ), СОС<sub>25-75</sub> ( $AP, \% = 35,96-32,94$ ) для 6 и 12 месяцев лечения соответственно, средней степени бронхиальной обструкции для 12 месяцев ( $AP, \% = 23,53$ ), тяжелой степени обструкции для 6 месяцев терапии ( $AP, \% = 20,67$ ), в

достижении нормализации результатов потового теста на 31,43% чаще (AP,%=31,43% [12,17-47,98]).

Доказано, что достижению нормальных биохимических показателей больше способствует использование ивакафтор+лумакафтор в сравнении с применением ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор: на фоне «двойной» терапии риск гипербилирубинемии снижается на 28,57-31,43% спустя 6 и 12 месяцев соответственно (AP,%=28,57-31,43), риск гиперфосфатаземии на 38,39% (AP,%= 38,39%) через 12 месяцев лечения.

Установлено, что проведение терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижало риск выявления генов антибиотикорезистентности микробиома дыхательных путей в 2 раза (OP=2,283 (1,49–3,49)).

Доказано, что терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижает в 7 раз риск высокой сывороточной концентрации биомаркера CA19-9, являющегося предиктором фиброзного ремоделирования легочной ткани у детей с муковисцидозом (OP=7,0 (0,83–58,39)).

Разработанная модель прогнозирования обострения бронхолегочного процесса и возникновения потребности в АБТ у пациентов с муковисцидозом обладает высокой чувствительностью – 96,9% и специфичностью – 85,7%.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования расширяют теоретические представления о молекулярно-генетической характеристике пациентов с муковисцидозом, проживающих в условиях отдельного региона на границе европейской и азиатской части Российской Федерации. Представлены данные об уровне у детей с муковисцидозом сывороточной концентрации СА 19-9, являющегося неинвазивным бимаркером прогрессирующего фиброза легких; показана значимость его динамики на фоне терапии CTR-модуляторами.

Доказана большая клиническая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с ивакафтор+лумакафтор в

улучшении показателей ФВД, нормализации результатов потового теста; больший клинический эффект «двойной» терапии в положительном влиянии на функционирование органов пищеварения – нормализации показателей холестаза, снижении частоты тяжелой панкреатической недостаточности. Отмечена разнонаправленность влияния ивакафтор+лумакафтор на показатели функции печени: отмечено снижение риска гиперфосфатаземии, гиперамилаземии, но с другой стороны обнаруживался повышенный риск увеличения АСТ на фоне терапии.

Доказано снижение потребности в парентеральной АБТ, сокращение продолжительности курсов парентеральной АБТ. Терапия CFTR-модуляторами у пациентов с муковисцидозом снижала риск появления генов антибиотикорезистентности микробиома и способствовала меньшей контаминации дыхательных путей микроорганизмами. Определена диагностическая ценность метода ПЦР-РВ, позволяющего за несколько часов диагностировать колонизацию дыхательных путей, в том числе наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Разработанная прогностическая модель позволяет с чувствительностью (96,9%) и специфичностью (85,7%) предсказать развитие бронхолегочного обострения и необходимость парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом. Модель обладает практической ценностью и подходит для клинического применения, так как все используемые признаки доступны в реальной врачебной практике; модель не «пропускает» пациентов с тяжёлыми обострениями, что обеспечивает своевременную коррекцию терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Молекулярно-генетический статус пациентов с муковисцидозом характеризуется высокой частотой (66,6%) патогенных генетических вариантов, относящихся к I, II, III классам и приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR. Наиболее частый в РФ генетический

вариант *F508del* выявлен у 71,61% пациентов, при этом гомозиготный генотип *F508del/F508del* определен в 28,39% случаев.

2. Проведение терапии CFTR-модуляторами у пациентов с муковисцидозом значимо влияет на показатели ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, умеренной и тяжелой бронхиальной обструкции); уменьшает частоту встречаемости симптомов холестаза и тяжелой панкреатической недостаточности; сокращает продолжительность курсов АБТ и потребность в госпитализации для проведения парентеральной АБТ; снижает риск повышенного уровня карбогидратного антигена СА19-9 и появления генов антибиотикорезистентности у микробиома дыхательных путей пациентов. Отчетливого влияния CFTR-модуляторов на ИМТ не установлено.

3. Терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор демонстрирует более высокую эффективность в улучшении и нормализации показателей ФВД, тяжести бронхиальной обструкции и потового теста. Терапия ивакафтор+лумакафтор является более эффективной в достижении нормализации показателей холестатической функции печени.

4. Модель прогнозирования бронхолегочных обострений, разработанная на основании анализа клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов, позволяет с высокой точностью и специфичностью прогнозировать развитие бронхолегочных обострений, требующих парентеральной АБТ в условиях круглосуточного стационара.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях (далее НПК): Съезд детских врачей «Педиатрия как искусство» (г. Красногорск, 5-8.09.2023); НПК «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только» (г. Екатеринбург, 15–16.09.2023); Международный конгресс «Педиатрия 2023: вместе создаем здоровое будущее» (г. Екатеринбург, 17-18.10.2023,); Заседании экспертов по муковисцидозу (18.11.2023 online); XXV, XVI Конгрессе педиатров России с «Актуальные

проблемы педиатрии» (г. Москва, 01-03.03.2024; 28-02.03.2025); I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких (г. Санкт-Петербург 26-28.04.2024); XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 15-18.10.2024); XVII Национальном конгрессе по муковисцидозу (г. Москва, 24-25.04.2025); межрегиональной НПК «Педиатрия на рубеже веков» (г. Екатеринбург, 13.05.2025).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 научных статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ. Подана заявка на патент ЭВМ для прогнозирования бронхолегочных обострений "CF\_analitic".

### **Личный вклад соискателя в разработку темы**

Автором самостоятельно проводилось формирование групп наблюдения, осуществлялось клиническое ведение пациентов, оценка клинико-анамнестических и лабораторных характеристик. Соискателем самостоятельно был организован процесс забора биологического материала, создана электронная база данных, проведена статистическая обработка фактического материала с последующей интерпретацией полученных результатов. Автором произведен поиск информативных признаков и разработан способ прогнозирования развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом, подана заявка на патент ЭВМ для прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом "CF\_analitic".

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы ГАУЗ СО «ОДКБ». В соответствии с приказом № 46/1-вкк от 27.05.2022 г. на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» организовано диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом, в том числе получающих таргетную терапию. Полученные данные используются в учебном процессе для студентов и ординаторов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

## **Этическая экспертиза**

Исследование одобрено этическим комитетом ГАУЗ СО «ОДКБ» (протокол №82 от 12.12.2023 г.) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 22.10.2021 г.).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 11 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 198 источников: 61 отечественных и 137 зарубежных источника.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объём и материалы исследования**

Диссертационное исследование выполнено на кафедре госпитальной педиатрии (зав. кафедрой, д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (главный врач – О.Ю. Аверьянов) в областном детском центре муковисцидоза (руководитель центра – Шуляк И.П.). Лабораторные и инструментальные методы диагностики выполнены на базе ГАУЗ СО ОДКБ; на базе лаборатории ООО МФЦ «Гармония» г. Екатеринбург (директор – к.м.н., доцент Хаютин В.Н.).

В период 2021–2025 гг. проведено проспективное когортное обсервационно-аналитическое сравнительное исследование, в которое были включены 81 ребенок с установленным диагнозом муковисцидоз, из них 58 детей составили основную группу – дети, использовавшие терапию CFTR-модуляторами; основная группа была разделена в зависимости от получаемого лекарственного препарата на 2 подгруппы. Критерием назначения препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор и включения пациента в основную группу I являлся генотип ребенка — носительство патогенного

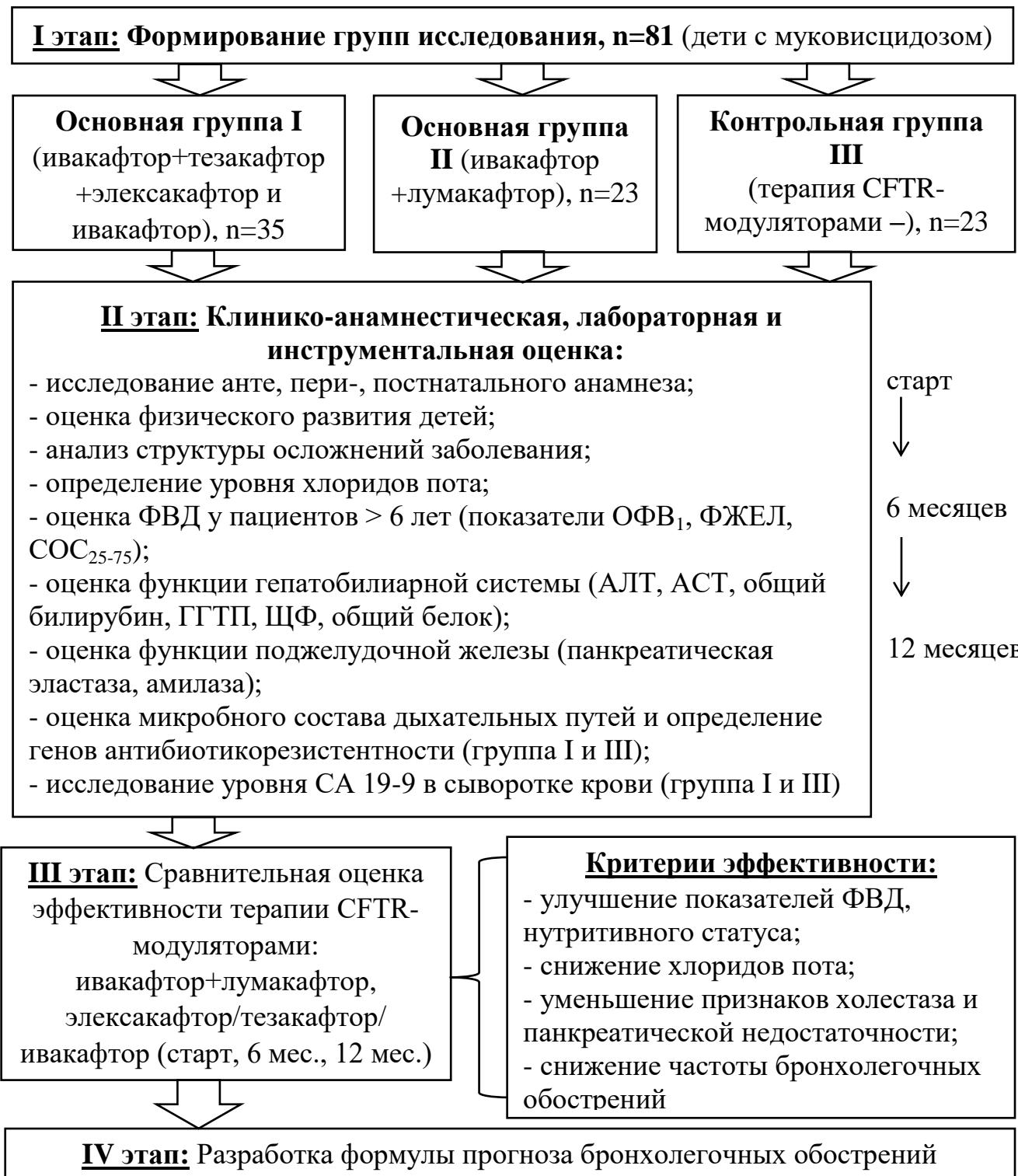


Рисунок 1 – Дизайн исследования

генетического варианта F508del и другого варианта гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Критерием назначения ивакафтор+лумакафтор и включения пациента в основную группу II являлся генотип ребенка — гомозиготное носительство варианта F508del гена *CFTR*. Всем пациентам групп лечения CFTR-модулятор назначался впервые, соблюдался непрерывный прием препарата в течение 12 месяцев. Контрольную группу, или группу III составили

остальные 23 ребенка, не получавшие терапию CFTR-модуляторами. Во всех группах наблюдения оформлялось письменное информированное согласие законных представителей на исследования.

### **Методы клинического обследования детей групп наблюдения**

Клиническое обследование включало в себя оценку антропометрических данных (масса тела, рост, ИМТ объективное исследование по органам и системам). Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017). Исследование анамнеза включало оценку течения анте-,peri-, неонатального и постнеонатального периодов жизни.

Молекулярно-генетическая диагностика была проведена для установления генотипа всем пациентам до начала исследования, в том числе с целью исключения носительства комплексного аллеля Leu467Phe.

Лабораторное исследование включало оценку лабораторных симптомов цитолиза (АЛТ, АСТ), общего билирубина, холестаза (ЩФ, ГГТП), функции поджелудочной железы (альфа-амилаза), белкового обмена (общий белок); исследование проводилось на гематологическом анализаторе Olympus AU-680 (Beckman Coulter, США). Исследование хлоридов пота проводилось с использованием анализатора Macrōduct (Wescor, США). Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы основывалось на определении панкреатической эластазы в кале (Abbott, США). За тяжелую панкреатическую недостаточность принимали уровень эластазы менее 100 мкг/г.

Микробиологическое исследование слизистого отделяемого дыхательных путей проводилось методом ПЦР-РВ. Исследование на наличие ДНК 26 групп бактерий и поиск генов резистентности к антибиотикам проводились с помощью наборов реагентов «БакСкрин УПМ», «БакРезиста GLA» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Определение карбогидратного антигена 19-9 (CA19-9) в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (CLOUD-CLONE CORP., США).

С целью оценки ФВД проводили спирометрию с определением показателей ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub> у пациентов старше 6 лет. Исследование ФВД проводилось с использованием прибора Спиролан (Ланамедика, Россия). Оценку ФВД проводили в соответствии со стандартами ATS/ERS (Таблица 1).

Таблица 1 – Виды и количество выполненных исследований

Виды исследований	Количество исследований (единиц информации)			
	Группа I, n=35	Группа II, n=23	Группа III, n=23	Всего
Анализ данных медицинской документации	35	23	23	81
Объективный осмотр детей	105	69	69	243
Исследование биохимических показателей крови	105	69	69	243
ПЦР-исследование слизистого отделяемого из ВДП	105	0	69	174
Определение генов антибиотикорезистентности	105	0	69	174
Оценка уровня хлоридов пота	105	69	0	174
Определение уровня панкреатической эластазы	105	69	69	243
Исследование уровня CA19-9	70	0	40	110
Оценка ФВД	105	51	63	219
Итого	840	350	471	1661

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft, США), программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Для анализа переменных с нормальным распределением рассчитывались среднее значение (англ. Mean, M) и стандартное отклонение (англ. Standard Deviation, SD) – M (SD), для непараметрических переменных медиана (англ. Median, Me) с первым и третьим квартилями (Q<sub>1</sub>&Q<sub>3</sub>) – Me [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения номинальных переменных использовались критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ), точный двусторонний критерий Фишера (F). Для

оценки эффективности терапии использовались показатели ассоциации: величины эффекта медицинского вмешательства - RD% (Risk difference), относительный риск (ОР) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). Для определения факторов риска бронхолегочного обострения был использован алгоритм машинного обучения «Случайный лес» (Random Forest). Разработка формулы прогноза бронхолегочных обострений осуществлялась с использованием метода логистической регрессии, ROC-анализа с расчетом AUC (area under curve – площадь под кривой).

### **Результаты исследования**

#### *Клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом.*

Медиана возраста пациентов на старте исследования составила 10,11 [7,0; 12,0] лет (min-2, max-17 лет). Гендерных различий среди пациентов определено не было. Средний возраст установления диагноза составил 3,86 (9,64) мес. (min-1, max-72 мес.). На момент включения в исследование в структуре осложнений муковисцидоза лидировали: назальный полипоз (60,49%), мекониевый илеус (19,75%), нарушения углеводного обмена (17,28%). Более высокая частота назального полипоза отмечена у детей, которым планировалась таргетная терапия, чем в группе контроля ( $p=0,001$ ). Самым частым нозологическим состоянием являлись инфекции верхних и нижних дыхательных путей (100%).

Нутритивный статус пациентов характеризовался пониженным питанием и недостаточностью питания в 40,74% случаев ( $n=33$ ). На старте значимых различий в массе тела между группами не выявлено. Отмечено преобладание детей с ростом ниже среднего в основной группе II, чем в группе контроля ( $p=0,004$ ). Дети, характеризующиеся высокорослостью, чаще фиксировались в группе I, чем в группе II ( $p=0,036$ ).

Молекулярно-генетический статус пациентов характеризовался высокой частотой патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы) – 66,6% случаев. Всего выявлено 30 патогенных генетических вариантов гена *CFTR*. Определено

значительное количество редких вариантов: 19 обнаружены однократно, 4 – дважды в исследуемой выборке. Генетический вариант *F508del* был определен у 71,61 % пациентов (n=58), при этом генотип *F508del/F508del* определен в 28,39% случаев (n=23), *F508del/неF508del* выявлен у 43,21% пациентов (n=35). Частота детей с генотипом *неF508del/неF508del* составила 28,39% (n=23).

*Лабораторно-инструментальная характеристика.* На старте исследования для пациентов с муковисцидозом был характерен лабораторный синдром холестаза: превалирующая часть пациентов имела повышение показателей ЩФ (76,54%, n=62), ГГТП (45,68%, n=37). Значительно реже отмечен синдром цитолиза: высокие значения ферментов АЛТ фиксировались в 16,05% случаев (n=13), АСТ в 17,28% случаев (n=14).

Исходное состояние ФВД характеризовалось снижением показателей более чем у половины пациентов: ФЖЕЛ (61,64%, n=45), ОФВ<sub>1</sub> (64,38%, n=47). При этом показатели СОС<sub>25-75</sub> определялись в пределах нормы. Микробиологический состав дыхательных путей в группах исследования был сопоставим по количественным и качественным характеристикам.

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы характеризовалась значительным снижением панкреатической эластазы в кале у 80,25% (n=65) пациентов. Высокая альфа-амилаза определена во всех группах наблюдения более чем у половины детей (54,32%, n=44).

*Оценка клинической эффективности терапии CFTR-модуляторами.* Значимая положительная динамика ИМТ (M(SD)) выявлена только в группе I: ИМТ увеличился с 16,51 (3,00) до 17,95 (2,78) кг/м<sup>2</sup>, p=0,000. В группе II и III нутритивный статус пациентов оставался неизменным в течение всего наблюдения. Различия между группами по ИМТ через 12 месяцев отсутствовали.

Анализ влияния терапии CFTR-модуляторами на частоту обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, выявил, что применение ивакафтор+лумакафтор снижало риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз (ОР=11,0 [1,54–78,39]), а

применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор уменьшало риск бронхолегочных обострений в 2 раза (ОР=2,09 [0,99–4,40]). При сравнении количества дней проведения АБТ (Ме [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>]) установлено, что прием CFTR-модуляторов способствовал сокращению продолжительности курсов АБТ в основной группе I с 28,0 [0-30,0] до 0 [0-14,0] дней и в группе II с 14,0 [0-28,0] до 0 [0-0] дней в течение 12 месяцев (р=0,001), а в группе контроля, напротив, фиксировалось увеличение длительности проведения АБТ с 0 [0-14,0] до 12,50 [0-26,0] дней (р=0,009).

Использование «тройной» терапии показало наибольший терапевтический эффект для ФЖЕЛ и бронхиальной обструкции умеренной степени: установлено, что относительный риск снижения ФЖЕЛ уменьшался в 1,8 раза (ОР=1,82 [0,98–3,35]), а умеренной бронхиальной обструкции - в 4,2 раза (ОР=4,16 [0,88–19,59]) по сравнению с группой контроля (Таблица 2). В группе приема «двойной» терапии, напротив, доля детей со сниженными показателями ОФВ<sub>1</sub> увеличилась через 12 месяцев до 94,1%, доля пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией спустя 6 месяцев лечения - до 23,53%, что обусловлено, вероятно, более тяжелым поражением органов дыхания у детей, являющихся гомозиготными носителями варианта F508del гена CFTR, которым была назначена терапия ивакафтор+лумакафтор.

При оценке влияния терапии на органы пищеварения определена наибольшая «терапевтическая польза» при применении «двойной» терапии, в сравнении с детьми группы контроля – для общего билирубина, ЩФ, альфа-амилазы. В то же время обнаружено увеличение риска повышения АСТ в 4 раза на фоне приема ивакафтор+лумакафтор (Таблица 2).

Анализ сравнительной эффективности «двойной» и «тройной» терапии показал наибольшую «терапевтическую пользу» при применении ивакафтор+лумакафтор для таких показателей как общий билирубин (RD=31,43% [12,17–47,98]) и ЩФ (RD=38,39% [13,57–56,13]) в сравнении с использованием ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор (Таблица 3).

Таблица 2 – Связь между применением CFTR-модуляторов и улучшением ФВД, функции органов пищеварения

Показатель, период	Группа I, n=35	Группа II, n=17	Группа III, n=21	p*	RD, % [95% ДИ]	ОР, % [95% ДИ]
<b>ФВД, n (%)</b>						
ОФВ <sub>1</sub> , % (<80%); 12 мес.	13 (37,14)	16 (94,12)	13 (61,90)	I:III 0,073; II:III <b>0,021</b>	I:III 24,76 [-1,97–47,03]; II:III 32,22 [4,90–53,79]	I:III 1,667 [0,96–2,87] II:III 0,65 [0,46–0,93]
ФЖЕЛ, % (<80%); 12 мес.	11 (31,43)	13 (76,47)	12 (57,14)	I:III <b>0,059</b> ; II:III 0,212	I:III 25,7 [-0,71–48,15]; II:III 19,3 [-10,69–44,21]	I:III 1,82 [0,98–3,35] II:III 0,75 [0,47–1,17]
Умеренная обструкция (60–69 %); 6 мес.	2 (5,71)	1 (5,88)	5 (23,81)	I:III <b>0,048</b> ; II:III 0,132	I:III 18,1 [-0,33–39,77]; II:III 17,93 [-6,94–39,75]	I:III 4,16 [0,88–19,59]; II:III 4,05 [0,52–31,43]
Тяжелая обструкция (35–49 %); 6 мес.	1 (2,86)	4 (23,53)	0 (0)	I:III 0,435; II:III <b>0,019</b>	I:III 2,86 [-12,78–14,53]; II:III 23,53 [2,68–47,26]	I:III, II:III — 0,000
<b>Органы пищеварения, n (%)</b>						
	n=35	n=23	n=23			
АСТ (>40 МЕ/л); 12 мес.	5 (14,29)	8 (34,78)	2 (8,69)	I:III 0,523 II:III 0,032	I:III 5,6 [-14,19–21,94] II:III 26,09 [1,95–47,36]	I:III 1,643 [0,35–7,77] II:III 4,0 [0,95–16,84]
Общий билирубин (>21,0 мкмоль/л); 12 мес.	11 (31,43)	0 (0)	4 (17,39)	I:III 0,233 II:III 0,037	I:III 14,04 [-9,53–33,59] II:III 17,39 [-0,30–37,13]	I:III 1,807 [0,65–4,99] II:III —
ЩФ (>193 МЕ/л); 12 мес.	18 (51,43)	3 (13,04)	16 (69,57)	I:III 0,171 II:III 0,001	I:III 18,14 [-7,55–39,85] II:III 56,53 [28,57–73,62]	I:III 1,353 [0,88–2,06] II:III 5,333 [1,79–15,85]
Альфа-амилаза, (> 39 МЕ/л); 12 мес.	8 (22,86)	1 (4,35)	9 (39,13)	I:III 0,183 II:III 0,005	I:III 16,27 [-7,16–39,07] II:III 34,78 [11,00–55,18]	I:III 1,712 [0,77–3,79] II:III 9,00 [1,23–65,41]

\* Критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

И, напротив, наибольший показатель «терапевтической пользы» при применении «тройной» терапии был установлен для ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>, средней и тяжелой бронхиальной обструкции в сравнении с использованием «двойной» терапии (Таблица 3). Таким образом, доказана более высокая результативность «двойной» терапии в сравнении с «тройной» для улучшения функционирования органов пищеварения, и более высокая результативность применения «тройной» терапии в сравнении с «двойной» для функции легких.

На фоне терапии CFTR-модуляторами определено достоверное снижение хлоридов пота уже через 6 месяцев в обеих группах (Таблица 4). Однако нормализации потового теста удалось достигнуть только в основной группе I - у 11 пациентов (31,43 %), а в группе II - ни в одном случае ( $p=0,003$ ). Таким образом, терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор оказалась более эффективной в отношении снижения и нормализации хлоридов пота (Таблица 5).

*Оценка панкреатической недостаточности.* Панкреатическая эластаза кала достоверно увеличилась лишь в группе I - с 15,0 [15,0 -155,0] до 18,0 [15,0-286,50] мкг/г ( $p=0,049$ ) на фоне терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в первые 6 месяцев, однако при дальнейшем наблюдении панкреатическая эластаза вновь стала снижаться ( $p=0,463$ ). На фоне терапии ивакафтор+лумакафтор панкреатическая эластаза значимо не изменилась спустя 12 месяцев терапии ( $p=0,198$ ). Через 12 месяцев различия в частоте тяжелой панкреатической недостаточности при сравнении основной группы I и II с группой контроля ( $p=0,331$  и  $p=0,711$  соответственно) отсутствовали.

*Определение микробиологического состава дыхательных путей и генов антибиотикорезистенности микробиома.* Отмечена более высокая контаминация дыхательных путей микроорганизмами при отсутствии приема CFTR-модуляторов: количество бактериальной ДНК было значимо выше у детей группы контроля: соответственно  $10^{6,011}$  ( $10^{6,00}$  [ $10^{5,60}$ ;  $10^{6,60}$ ]) и  $10^{6,574}$  ( $10^{6,60}$  [ $10^{6,20}$ ;  $10^{7,00}$ ],  $p=0,049$ ) спустя 12 месяцев.

Таблица 3 – Сравнительная оценка влияния CFTR-модуляторов («тройной» и «двойной» терапии) на биохимические показатели, ФВД

Показатель	Период терапии	«Тройная» терапия, n=35	«Двойная» терапия, n=23	p*	RD, % 95% ДИ
		N (%)			
АСТ > 40 МЕ/л	6 мес.	6 (17,14)	10 (43,48)	<b>0,029</b>	26,34 [2,67–48,02]
О. билирубин >21,0 мкмоль/л	12 мес.	11 (31,43)	0 (0)	<b>0,003</b>	31,43 [12,17–47,98]
ЩФ >193 МЕ/л	12 мес.	18 (51,43)	3 (13,04)	<b>0,003</b>	38,39 [13,57–56,13]
ОФВ <sub>1</sub> , % (<80%)	12 мес.	13 (37,14)	16 (94,12)	<b>0,001</b>	56,98 [30,18–71,76]
ФЖЕЛ, % (<80%)	12 мес.	11 (31,43)	13 (76,47)	<b>0,003</b>	45,04 [16,10–64,04]
СОС 25–75, % (<80%)	12 мес.	7 (20,0)	9 (52,94)	<b>0,016</b>	32,94 [5,81–56,08]
Средняя обструкция (50–59 %)	12 мес.	0 (0)	4 (23,53)	<b>0,003</b>	23,53 [6,40–47,26]
Тяжелая обструкция (35–49 %)	6 мес.	1 (2,86)	4 (23,53)	<b>0,018</b>	20,67 [2,45–44,51]

\* Критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Таблица 4 – Сравнительная оценка влияния CFTR-модуляторов («тройной» и «двойной» терапии) на уровень хлоридов пота

Хлориды пота, ммоль/л		Основная группа I	Основная группа II	p*
Старт (1)	M(SD)	108,74 (16,33)	120,26 (13,99)	<b>I:II=0,015</b>
	min-max	81,0 – 142,0	89,0 – 139,0	
6 мес (2)	M(SD)	69,43 (21,67)	106,87 (12,87)	<b>I:II=0,000</b>
	min-max	30,0 – 122,0	82,0 – 127,0	
12 мес (3)	M(SD)	62,69 (20,01)	98,87 (9,46)	<b>I:II=0,000</b>
	min-max	31,0 – 119,0	84,0 – 122,0	
p		<b>1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,006;</b>	<b>1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,018;</b>	

\* Т критерий Уилкоксона.

Таблица 5 – Количество пациентов с измененными показателями хлоридов пота среди детей, получавших терапию CFTR-модуляторами

Хлориды пота	n (%)						p *	
	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)				
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес		
	1	2	3	4	5	6		
Положительное значение (>80,0 ммоль/л)	35 (100,0 )	10 (28,57)	6 (17,14)	23 (100,0)	23 (100,0)	23 (100,0)	2:5=0,001 3:6=0,001	
		1:2=0,001; 1:3=0,001; 2:3=0,255			4:5=1,00; 4:6=1,00; 5:6=1,00;			
Пограничное значение (50,0-80,0 ммоль/л)	0 (0)	17 (48,57)	18 (51,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2:5=0,001 3:6=0,001	
		1:2=0,001; 1:3=0,001; 2:3=0,812			4:5=1,00; 4:6=1,00; 5:6=1,00;			
Норма (<50,0 ммоль/л)	0 (0)	8 (22,86)	11 (31,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2:5=0,014 3:6=0,003	
		1:2=0,003; 1:3=0,001; 2:3=0,421			4:5=1,00; 4:6=1,00; 5:6=1,00;			

\* Критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ).

Кроме этого, зафиксирована тенденция к более частому инфицированию *Pseudomonas aeruginosa* детей группы контроля в отличие от детей группы I ( $p=0,076$ ).

Установлено, что частота обнаружения генов резистентности к пенициллинам и цефалоспоринам суммарно (*ctx-M-1*, ген CTX-M-1  $\beta$ -лактамазы; *tem*, ген TEM  $\beta$ -лактамазы; *shv*, ген SHV  $\beta$ -лактамазы) в группе I на протяжении 12 месяцев не менялась: на старте - у 37,14% (n=13), через 12 месяцев - у 40% (n=14) детей,  $p=0,807$ ; в группе контроля, напротив, - значимо увеличивалась - с 39,13% (n=9) на старте до 91,3% (n=21) детей спустя 12 месяцев,  $p=0,000$ .

Таким образом, проведение таргетной терапии снижало относительный риск появления генов антибиотикорезистентности в 2 раза (OP = 2,283 (1,492–3,491)) (Таблица 6).

Таблица 6 – Связь между обнаружением генов антибиотикорезистентности и применением CFTR-модулятора

Показатель	n (%)		p	RD, % 95% ДИ	OP, % 95% ДИ
	Группа I, n=35	Группа III, n=23			
Обнаружение генов антибиотикорезистентности через 12 мес.	14(40,0)	21(91,3)	0,001	51,30 26,85–67,05	2,283 1,49–3,49

\* Критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

*Определение маркеров пневмофиброза.* Уровень CA19-9 у детей групп наблюдения на старте был сопоставим и не превышал референсный норматив, установленный для взрослых пациентов. При оценке значений CA19-9 в динамике обнаружено повышение в обеих группах ( $p=0,000$ ) (Таблица 7). Но при этом через 6 месяцев уровень CA19-9 был значимо ниже в группе I, чем в группе контроля ( $p=0,040$ ). Таким образом, при проведении таргетной терапии риск высокого уровня CA19-9 снижался в 7 раз (OP = 7,000 (0,83–58,39)).

Таблица 7 – Уровень карбогидратного антигена CA19-9 в динамике

CA19-9, ЕД/мл **	Основная группа I, n=35		Группа контроля, n=20		p*
	старт (1)	6 мес (2)	старт (3)	6 мес (4)	
M(SD)	1,35 (2,49)	3,77 (4,46)	1,27 (1,67)	7,269 (8,90)	1:2=0,000
min-max	0,14 – 11,19	0,26 – 16,8	0,14 – 6,15	0,17 – 32,98	1:3=0,588 2:4=0,040 3:4=0,000

\* Т критерий Уилкоксона. \*\* норма <27 ЕД/мл.

*Прогнозирование риска бронхолегочного обострения у детей с муковисцидозом.* Для определения факторов риска бронхолегочного обострения использован алгоритм машинного обучения «Случайный лес», метод логистической регрессии. Наиболее значимыми признаками оказались: снижение ФВД, наличие бронхоэктазов, ИМТ ниже нормы (Таблица 8).

Таблица 8 – Коэффициенты важности признаков прогнозирования

Признак	Коэффициент важности
Снижение ФЖЕЛ <80%	0,066
Снижение СОС <sub>25-75</sub> <80%	0,052
Снижение ОФВ <sub>1</sub> <80%	0,040
Наличие бронхоэктазов	0,036
ИМТ < N	0,029
Тяжелая панкреатическая недостаточность	0,024
Возраст начала терапии (>6лет)	0,024
СА19-9>27	0,019
Рост < N	0,015
Нарушение толерантности к углеводам	0,001

Способом прогноза является разработанное уравнение с вычислением

линейной комбинации по формуле:  $Z = \text{intercept} - 0,669*X_1 - 0,249*X_2 + 0,363*X_3 + 0,364*X_4 + 0,464*X_5 + 0,504*X_6 + 0,609*X_7 + 0,669*X_8 + 1,765*X_9 + 1,852*X_{10}$

\* intercept (константа уравнения) = - 2,23

С целью оценки прогностической силы была построена ROC-кривая (Рисунок 2). Модель прогноза обладает сильными прогностическими характеристиками – (AUC-0,98), чувствительность метода составила – 96,9%, специфичность – 85,7%.

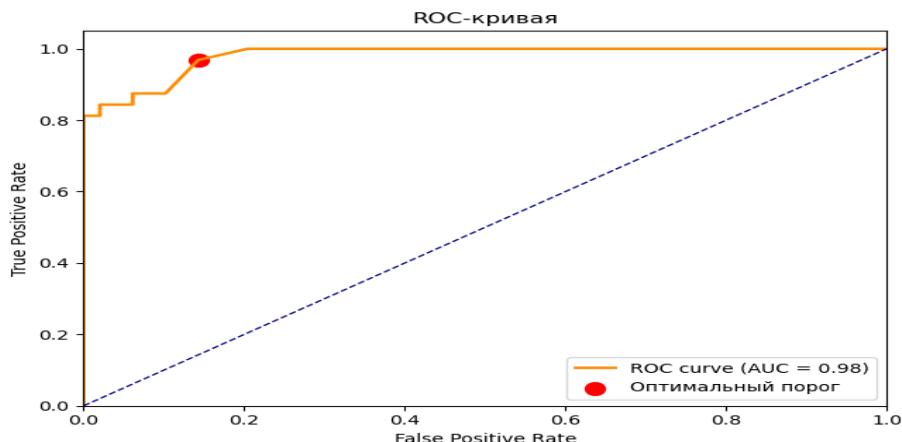


Рисунок 2 – Кривая ROC-анализа

Вероятность обострения рассчитывается по формуле:

Таким образом, при результате  $>0,530$  (или  $>53\%$ ) прогнозируется высокий риск бронхолегочных обострений, потребовавших парентеральной АБТ; при результате  $<0,530$  (или  $<53\%$ ) – низкий риск бронхолегочных обострений.

$$\frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

## ВЫВОДЫ

1. Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом характеризовался формированием пониженного питания и недостаточности питания в 40,74% случаев; в структуре осложнений муковисцидоза лидировали назальный полипоз (60,49%), мекониевый илеус (19,75%) и нарушения углеводного обмена (17,28%); острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей встречались в 100% случаев. Исходное состояние легочной функции характеризовалось снижением ФЖЕЛ (61,64%), ОФВ<sub>1</sub> (64,38%); снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы (80,25%), наличием лабораторного синдрома холестаза - повышения ЩФ (76,54%) и ГГТП (45,68%).

2. Молекулярно-генетический статус детей с муковисцидозом характеризовался преобладанием патогенных генетических вариантов, относящихся к I, II, III классам (66,6%) и приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR, высокой частотой редких генетических вариантов (76,7%).

3. Терапия CFTR-модуляторами оказывала значимое влияние на достижение нормализации показателей ОФВ<sub>1</sub> (OP=1,667 [0,96–2,87]), ФЖЕЛ (OP=1,818 [0,98–3,35]), умеренной бронхиальной обструкции (OP=4,167 [0,88–19,59]); снижала частоту тяжелой панкреатической недостаточности ( $p=0,08$ ), риск гиперфосфатаземии в 5 раз (OP =5,33 [1,79–15,85]), гиперамилаземии в 9 раз (OP=9,0 [1,23-65,41]); снижала риск госпитализации, требующей назначения парентеральной АБТ (OP=2,09 [0,99–4,40] – 11,0 [1,54–78,39]).

4. Проведение терапии CFTR-модуляторами в 2 раза снижает риск появления генов антибиотикорезистентности (OP=2,283 (1,49–3,49)) у микроорганизмов дыхательных путей пациентов, получавших ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор и ивакафтор в сравнении контрольной группой.

5. Применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с ивакафтор+лумакафтор позволяет более эффективно уменьшить

частоту низких показателей ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>) на протяжении 6 и 12 месяцев и достичь нормализации потового теста на 31,43% чаще (AP,%=31,43% [12,17-47,98]). Использование ивакафтор+лумакафтор в сравнении с ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в большей степени позволяет достигнуть нормализации показателей холестаза (о.билирубина, ЩФ) через 12 месяцев.

6. Терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижает риск высокой сывороточной концентрации СА19-9, являющегося предиктором фиброзного ремоделирования легочной ткани у детей с муковисцидозом.

7. Разработанная прогностическая модель позволяет с чувствительностью (96,9%) и специфичностью (85,7%) предсказать развитие бронхолегочного обострения, требующего госпитализации и назначения парентеральной АБТ у пациентов с муковисцидозом.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При составлении персонализированной программы ведения пациентов с муковисцидозом на уровне амбулаторного приема (педиатрического участка и специализированного приема), необходимо учитывать генетический статус пациентов и характер клинических проявлений. При имеющихся нарушениях функции внешнего дыхания целесобразно рассмотреть возможность назначения CFTR-модулятора ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, при поражении органов пищеварения - CFTR-модулятора ивакафтор+лумакафтор.

2. Метод ПЦР в режиме реального времени рационально использовать для оптимизации времени определения состава микробиома и своевременного выявления колонизации дыхательных путей, в том числе наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. Сокращение времени уточнения микробиологического состава дыхательных путей способно ускорить принятие решения о необходимости антибактериальной терапии.

3. С целью определения показаний для коррекции базисной терапии, необходимости проведения анибактериальной терапии и расчета риска развития бронхолегчного обострения у пациента с муковисцидозом, рекомендуется использовать в рутинной практике врача-педиатра и узких специалистов (пульмонолог, оториноларинголог, гастроэнтеролог) разработанный информационный Telegram-канал «CF-analitic» (@cf\_analitic\_bot).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**1) Васёнева, Ю. О. Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом в Свердловской области (проспективное когортное наблюдение) / Ю. О. Васенева, И. В. Вахлова, О. Ю. Аверьянов. – DOI 10.15690/pf.v21i4.2772 // Педиатрическая фармакология. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 309–319.**

**2) Васенёва, Ю. О. Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, О. Ю. Аверьянов. – DOI 10.52420/umj.24.2.95 // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 95–108.**

**3) Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников. – DOI 10.52420/umj.24.4.128 // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 128–141.**

**4) Васенёва, Ю. О. Эффективность патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова // Актуальные проблемы педиатрии : Сборник тезисов XXVI Конгресса педиатров России с международным участием, Москва, 28 февраля – 02 марта 2025 года. – Москва, 2025. – С. 24.**

**5) Васенёва, Ю. О. Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор/лумакафтор у детей с муковисцидозом / Ю.О. Васенёва,**

И.В. Вахлова // Актуальные проблемы педиатрии : сборник тезисов XXV конгресса педиатров России с международным участием, Москва, 01–03 марта 2024 года. – Москва, 2024. – С. 32.

6) Клинический случай использования тройной таргетной терапии у пациента с муковисцидозом при генетическом варианте *C.1526G>T (p.G509V)/c.3107C>A (T1036N)* / А. В. Тельминова, Д. Г. Чеклецова, М. С. Шелепова, Ю. О. Васенёва. – Текст: электронный // Медицинское образование, наука, практика : Сборник статей X Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 22-23 апреля 2025 г. Т. 2. – Екатеринбург, 2025. – С. 962–968. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/24604>. – Дата публикации: 2025.

7) Васенёва, Ю. О. Оценка эффективности использования CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова // Сборник трудов конгресса : XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием, Москва, 15-18 октября 2024 г. – Москва, 2024. – С. 57–58.

8) Васенёва, Ю. О. Философия и медицинские аспекты лечения наследственных заболеваний на примере муковисцидоза / Ю. О. Васенёва, В. М. Князев. – Текст: электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 апреля 2024 г. Т. 1. – Екатеринбург, 2024. – С. 605–610. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/21297>. – Дата публикации: 2024.

9) Васенёва, Ю. О. Клинический портрет пациента с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, С. С. Чернов, И. В. Вахлова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. – Екатеринбург, 2023. – С. 2336–2343. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/14343>. – Дата публикации: 2023.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ИМТ	индекс массы тела
ОФВ <sub>1</sub>	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в реальном времени
СОС <sub>25-75</sub>	средняя объемная скорость форсированного выдоха 25-75 %ФЖЕЛ
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ЩФ	щелочная фосфатаза
ATS	Американское торакальное общество
CFTR	Трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза
ERS	Европейское респираторное общество

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России «19» декабря 2025 г.

---

Подписано в печать «19» декабря 2025 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 70 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Издательство УМЦ УПИ»